

## 特集2：ここまで治る脳卒中と認知症

## 脳卒中後遺症の治療 —ボツリヌス治療を中心に

坂 本 崇

(独)国立精神・神経医療研究センター神経内科

(平成22年11月22日受付)

(平成22年11月30日受理)

## 脳卒中後遺症とその「治療」

脳卒中は脳血管に何らかの原因でトラブルが生じて起こる病態の総称である。血流途絶による脳梗塞、血管破綻による脳出血・クモ膜下出血に大別される。いずれの場合にも、当該血管の栄養する領域の脳神経細胞は壊死を起こし、その機能は失われてしまうが、近傍の浮腫性病変の中には可逆性の部分もあり、早期治療によってその機能が回復する場合もある（超急性期治療が推奨される所以である）。

脳卒中後遺症を論じるのは、超急性期治療を経て症状が固定した時点から始まる。この時点ではすでに何らかの内科的・外科的治療への反応は終了したと考えられ、その症状が脳卒中後遺症と定義されるべきである。

脳卒中後遺症はその障害部位によってさまざまである（図1）<sup>1)</sup>。残念ながら後遺症として残存する機能障害

を「治療」する方法・薬剤はない。対症療法としての症状緩和・脳の可塑性を活かした代償機構の発現を期することが「治療」の全てである。特に後者に関してリハビリテーションの重要性はいうまでもないが、対症療法も相補的に勘案されるべきである。

## 脳卒中後遺症の運動障害：痙縮

脳卒中後遺症として一般的に想起されるのがこの運動障害であろう。

運動の形成は大脳運動野に端を発し、錐体交差を経て反対側の脊髓前索を下降、それぞれのレベルで脊髓前角細胞に連絡している。脊髓の前角細胞からは末梢神経が伸びてそれぞれの支配筋に枝を出し、神経筋接合部において神経伝達を完了する。その結果、電気的な興奮が筋収縮を引き起こし、最終的には、その筋の付着する関節の動きとして、「運動」が目に見える形で完結する（図2）。運動経路は中枢神経系内を走行する上位運動ニューロンと末梢神経に相当する下位運動ニューロンの2種類に大別される。

以上のどこに問題が起こっても運動障害が生じるが、その起こり方には差異があり、本稿で問題となっている脳卒中後遺症は中枢神経内で起こる上位運動ニューロン由来のものである。主に上位運動ニューロンは運動の抑制性の働きをすると考えられ、それが障害されると勝手に力が入り過ぎてこわばった状態となる。これを専門的に痙縮という。よくみる形としては、痙性片麻痺と呼ばれる半身麻痺であり、大脳病変に起因する。つまり・こわばりで半身を十分にコントロールすることが困難と

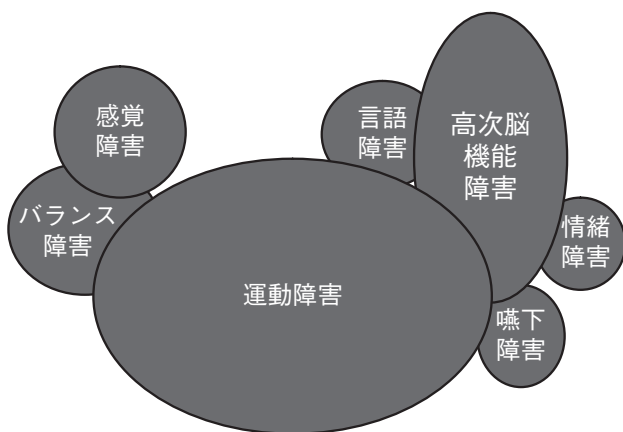


図1 脳卒中の後遺症

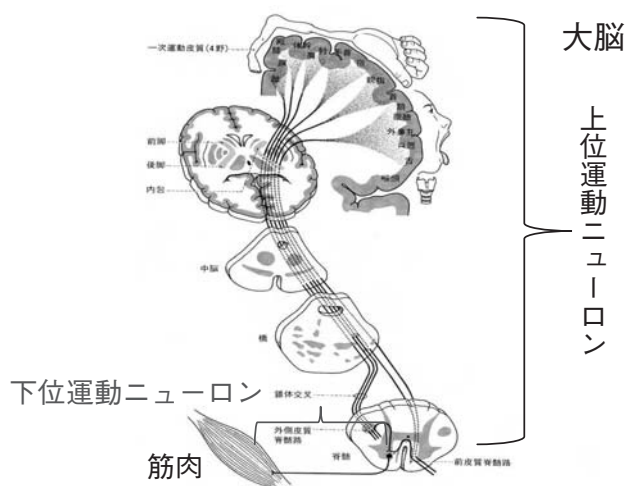


図2 運動の出力系

なれば、歩行のみならず、衣服の着脱や摂食行為、排泄・入浴など、日常生活のあらゆる場面に問題が発生する（図3）。

肘関節 過屈曲  
手首関節 過屈曲  
手指関節 過屈曲

股関節 過内旋・過伸展  
膝関節 過内旋・過伸展  
足首関節 過内旋・過伸展  
足指関節 過屈曲

ぶん回し歩行

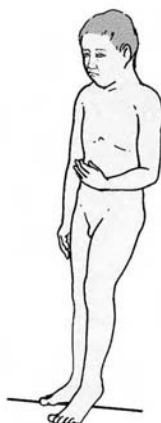


図3 脳卒中後遺症としての痙性片麻痺

### 痙縮の治療①：筋弛緩薬

こうしたつっぱり・こわばりをとるために開発されたのが筋弛緩薬である。しかしながら本剤は量の調整がきわめて難しく、十分な効果を得ようとすると思気・ふらつきが出現したり、効果過剰で脱力感が認められるようになってしまい、目的とする局所の痙縮のみをとることは極めて困難で、あくまでも後述の治療を補助するものともいえる。

### 大脳

#### 上位運動ニューロン

### 痙縮の治療②：バクロフェン髄注，外科治療

筋弛緩薬バクロフェンを脊髄髄腔内にポンプを留置し、持続的に注入する治療法である。ポンプからの流入量を調整できる点が格段の進歩であり、多くの患者が福音を受けている。

しかしながらこの治療の問題点は、埋め込んだポンプ・カテーテルの感染や詰まりなどのトラブルに対して24時間体制で対応できる外科施設が必須であること、加療投与が致命的な問題を引き起こし得ることである。

他に外科治療としては、痙縮によって関節の拘縮が高度になった場合、特に手指関節においてはいわゆるにぎりこぶし状変形をきたすと、手掌の整容も困難になることが多く、腱切り術を行って非可逆的にその解消を行ってきた経緯もある。

### 痙縮の治療③：ボツリヌス治療

以上の痙縮の治療で問題になるのは、局所の治療が難しく全身に作用してしまう、という点に尽きる。この点に解答を与えるのがボツリヌス治療と言ってよい。

ボツリヌス菌の産生する菌体外毒素は神経筋接合部を遮断する作用を有しており、したがってボツリヌス中毒に陥ると全身の脱力が主症状となり、特に呼吸筋の麻痺が致命的になることは古くからいずし・からしレンコンなどによる中毒の事例として周知の通りである。ボツリヌス神経毒素製剤はこのボツリヌス菌の菌体外毒素を製剤化したものであり、適量を緊張をきたす筋に注射することで当該筋の緊張緩和をもたらすことが可能である<sup>2)</sup>。

### 痙縮のボツリヌス治療：現状と問題点

一番の問題点は使用制限の問題であり、保険適応のある4疾患の患者に対してのみ登録後に製剤が供給されることであった<sup>3)</sup>。しかしながら本稿執筆時10月、上肢・下肢痙縮に対する保険適応が追加承認され、総量360単位が使用可能となったため、一番の大きな足枷は外され、アプローチはし易くなっている<sup>4)</sup>。現在日本で承認されているボツリヌス神経毒素製剤はBOTOXのみであるが、これは分子量が90万と大きく、多量の反復投与で抗体産生の危険が大きくなる。この点を解決すべく、神経毒素成分のみを抽出・精製したNTXを開発し、痙縮の治療に備えている（図4）<sup>5,6)</sup>。

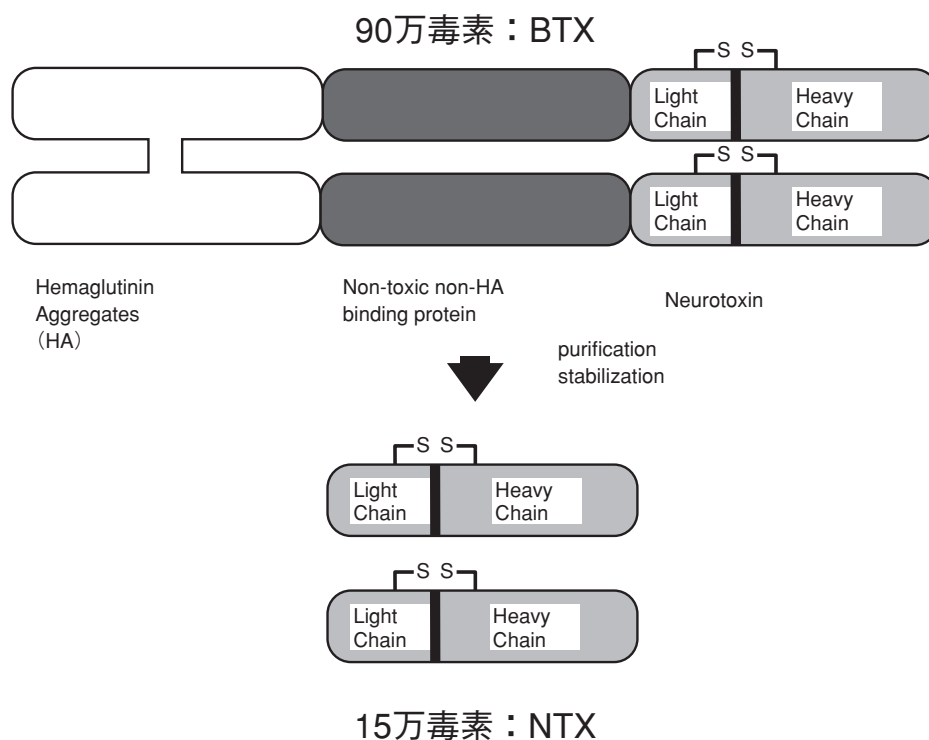


図 4

### NTX による痙縮治療の実際

徳島大学で行われている臨床研究では有効な結果が認められている。

歩行速度や歩幅といった数値としての改善もさることながら、介助の部分で自他覚的な改善が注射直後から認められており、また、筋緊張緩和でリハビリテーションの効率の上昇も認められている。症例の蓄積を重ねて将来の治療に備えたいと考える。

### 文 献

- 1) 高尾昌樹：脳卒中後遺症。治療, 91：1131-1135, 2009
- 2) 向井洋平, 梶 龍児：ボツリヌス毒素。J. Clin. Rehabilitation, 17(11)：1042-1048, 2008
- 3) 坂本 崇, 梶 龍児：ボツリヌス療法の将来展望。脳21, 5 (4)：420-423, 2002.
- 4) 大田哲生：Botulinum toxin type A (BTX)の脳卒中後の上肢及び下肢痙縮に対する臨床評価。リハビリテーション医学, 47(6)：355-359, 2010
- 5) Torii, Y., Goto, Y., Takahashi, M., Ishida, S., *et al.*：Quantitative determination of biological activity of botulinum toxins utilizing compound muscle action potentials (CMAP), and comparison of neuromuscular transmission blockage and muscle flaccidity among toxins. Toxicon, 55(2-3)：407-14, 2010
- 6) Sakamoto, T., Torii, Y., Takahashi, M., Ishida, S., *et al.*：Quantitative determination of the biological activity of botulinum toxin type A by measuring the compound muscle action potential (CMAP) in rats. Toxicon, 54(6)：857-61, 2009

## *Botulinum toxin therapy for apoplexy sequelae*

*Takashi Sakamoto*

*Department of Neurology, National Center Hospital of Neurology and Psychiatry, Tokyo, Japan*

### SUMMARY

Spasticity is often observed in patients with motor paresis after stroke. It may be a main factor obstructing personal ADL; therefore, reducing the spasticity by botulinum toxin would be required. However, repeated injection of high molecular weight (90kDa) botulinum toxin into larger muscles in extremities would result in producing antibodies. We developed low molecular weight botulinum toxin (15kDa) and applied it to the spasticity treatment successfully with no adverse effects.

Key words : stroke, spasticity, botulinum toxin, low molecular weight